

Strukturchemische Untersuchungen
über
Derivate heterocyclischer Ringsysteme

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Universität Basel
von
Izrael Samuel Spieler
von Krakau (Polen) und Tel Aviv (Israël)

Imprimerie BADER & Cie, Mulhouse
1950

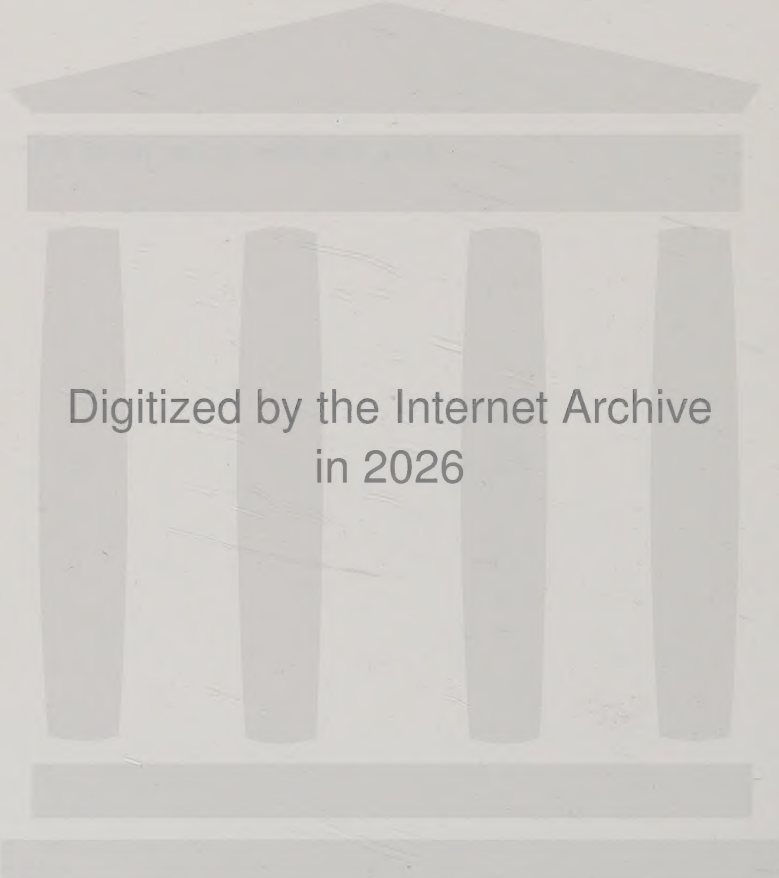
Strukturchemische Untersuchungen
über
Derivate heterocyclischer Ringsysteme

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Universität Basel
von
Izrael Samuel Spieler
von Krakau (Polen) und Tel Aviv (Israël)

Imprimerie BADER & Cie, Mulhouse
1950



Dem Andenken meiner lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548208_0115

Genehmigt von der Philosophisch-
naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren

Dr. H. Erlenmeyer

Dr. T. Reichstein

Basel, den 6. Dezember 1949.

Prof. Dr. Max Geiger-Huber

Dekan

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

Zur Kenntnis des 5-Aminobenzthiazols	9
Ueber einige halogenierte Barbitursäurederivate	12

Experimenteller Teil

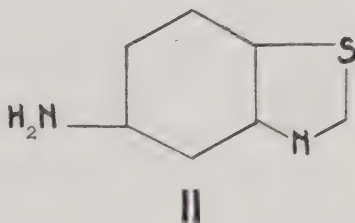
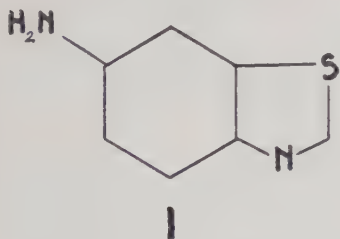
Zur Kenntnis des 5-Aminobenzthiazols	27
Ueber einige halogenierte Barbitursäurederivate	31
Zusammenfassung	38
Curriculum vitae	39

Theoretischer Teil

Zur Kenntnis des 5-Amino-benzthiazols

In der Reihe der tuberkulostatisch wirksamen Amine besitzen einige von Freedlander (1) beschriebene Derivate des 6-Aminobenzthiazols (I) ein besonderes Interesse. So ist 6-Amino-2-n.butoxy-benzthiazol noch in einer Verdünnung von 1 : 40 000 000 wirksam und diese Wirkung bleibt in Serumgegenwart teilweise erhalten.

Da wir uns für die Strukturbedingtheit dieser tuberkulostatischen Wirkung interessierten, unternahmen wir es, das noch unbekannte 5-Aminobenzthiazol (II) herzustellen.



Wir gingen bei dessen Synthese vom 5-Nitro-benzthiazol (VII) aus. Auch dieser Körper ist in der Literatur nicht beschrieben ; seine Darstellung aus 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) wird lediglich in einem Patent (2) ohne Angaben über Schmelzpunkt und Eigenschaften kurz erwähnt.

Tatsächlich erhielten wir ausgehend von 1-Amino-2-chlor-5-nitrobenzol (IV) sowohl 1-Formyl-amino-2-chlor-5-nitrobenzol (V), dessen Schmelzpunkt wir bei 179-180° fanden, als auch 5-Nitrobenzthiazol (VII) in gelblichen Krystallen vom Schmelzpunkt 160-161°. Jedoch war die Ausbeute an letzterem unbefriedigend.

Wir suchten daher noch nach weiteren Möglichkeiten zur Darstellung dieser Verbindung. Zunächst gingen wir hierbei von 2-Mercapto-5-nitrobenzthiazol (VI) aus, dessen Darstellung wiederum lediglich in einem Patent (3) beschrieben ist. Sowohl die Darstellung des 2-Mercapto-5-nitrobenzthiazols als auch die Oxydation zu 5-Nitrobenzthiazol, die wir mit

(1) B. L. Freedlander, F. A. French, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 362 (1947).

(2) DRP 442 773, C. 1927 II, 743; Frdl. 15, 209.

(3) F. P. 669 921, C. 1930 I, 1054.

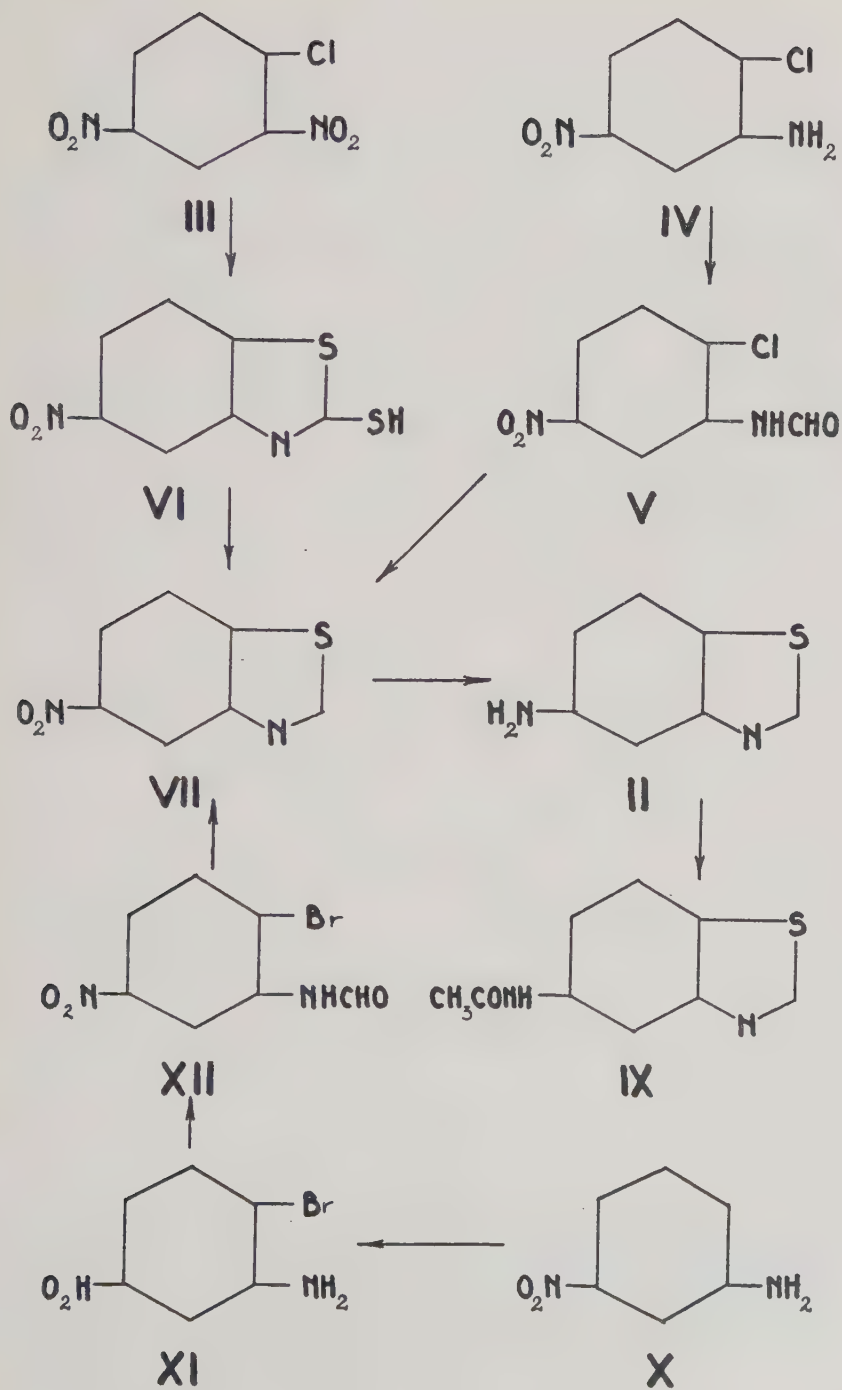
H₂O₂ und mit KMnO₄ in verd. H₂SO₄ durchführten, lieferten jedoch so geringe Ausbeuten an 5-Nitro-benzthiazol, dass wir diesen Weg nicht weiter verfolgten.

Wesentlich bessere Ausbeuten an 5-Nitro-benzthiazol erhielten wir ausgehend von m-Nitro-anilin (X), das wir durch Bromierung in 2-Brom-5-nitro-anilin überführten. Dieses ergab mit 85proz. Ameisensäure das noch unbekannte Formylderivat (XII) vom Schmelzpunkt 191°. Der Umsatz des so erhaltenen 1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzols mit Na₂S in Alkohol ergab schliesslich 5-Nitrobenzthiazol (VII) in einer Ausbeute von 57% der Theorie.

Die Reduktion von 5-Nitrobenzthiazol (VII) zu 5-Aminobenzthiazol (II) wurde nach verschiedenen Methoden versucht, jedoch gestaltete sich die Aufarbeitung sehr schwierig, da sich das freie Amin an der Luft sofort unter Violettfärbung zersetzt und daher nicht gefasst werden konnte. Wir stellten daher durch Reduktion mit SnCl₂ in konz. HCl zunächst das Zinn-doppelsalz des Amins dar. Dieses wurde mit H₂S entzinnt und dann mit HCl direkt in das Hydrochlorid übergeführt, welches nach Umkrystallisieren aus verd. HCl den Zersp. 210° zeigte. Zur weiteren Charakterisierung wurde noch durch Umsatz des Hydrochlorids mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von Kaliumacetat das Acetylderivat dargestellt, das, aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, bei 188-189° schmilzt.

Die biologische Prüfung (4) ergab mit Tuberkelbazillen Stamm Vallée in Lockemann-Nährlösung (Oberflächenkultur) eine totale Wachstumshemmung noch bei mol/100 000. In Gegenwart von Serum (Kirchner-Nährlösung) ist die Wirkung weitgehendst aufgehoben. Eine totale Hemmung erfordert unter diesen Bedingungen eine Konzentration von mol/1000.

(4) Wir danken Herrn Dr. E. Suter, Hygienische Anstalt der Universität Basel, für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

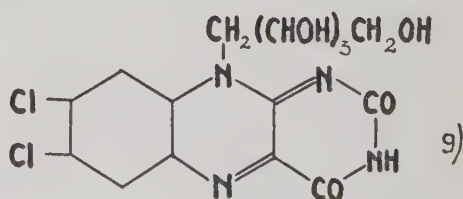
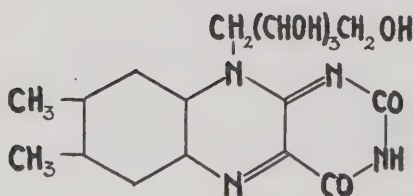
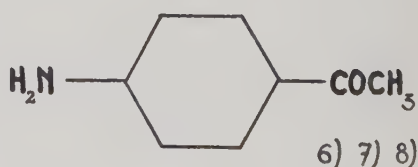


Über einige halogenierte Barbitursäurederivate

Im Zusammenhang mit dem Problem der Aehnlichkeit in der Chemie (5) — insbesondere der gegenseitigen Vertretbarkeit isosterer Gruppen — war es von Interesse, Derivate der Barbitursäure herzustellen, deren 5-ständige Alkylgruppe ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe trägt und deren hypnotische Wirkung mit der Wirkung der entsprechenden, isosteren Methylderivate zu vergleichen. Durch die Synthese solcher Verbindungen kann die Aehnlichkeit zwischen $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$ und $-\text{CH}_3$ experimentell überprüft werden.

Die biologische Wirkung von Verbindungspaaren, die sich lediglich durch gegenseitigen Ersatz der isosteren Gruppen $-\text{CH}_3$, OH bzw. Halogen unterscheiden, wurde schon bei zahlreichen anderen Verbindungsklassen experimentell untersucht und teils ähnliche, teils antagonistische Wirkung der untersuchten Verbindungspaare festgestellt.

Antagonistische Wirkungen zeigen z. B. die folgenden Verbindungs-paare :



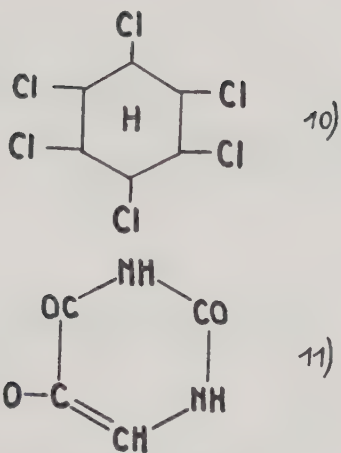
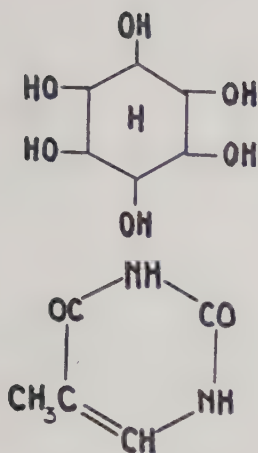
(5) Vgl. H. Erlenmeyer, Les composés isostères et le problème de la ressemblance en chimie, Bl. soc. chim. biol. 30, 792 (1948).

(6) E. Auhagen, Z. physiol. Chem. 274, 48 (1942); C. 1942 II, 1032.

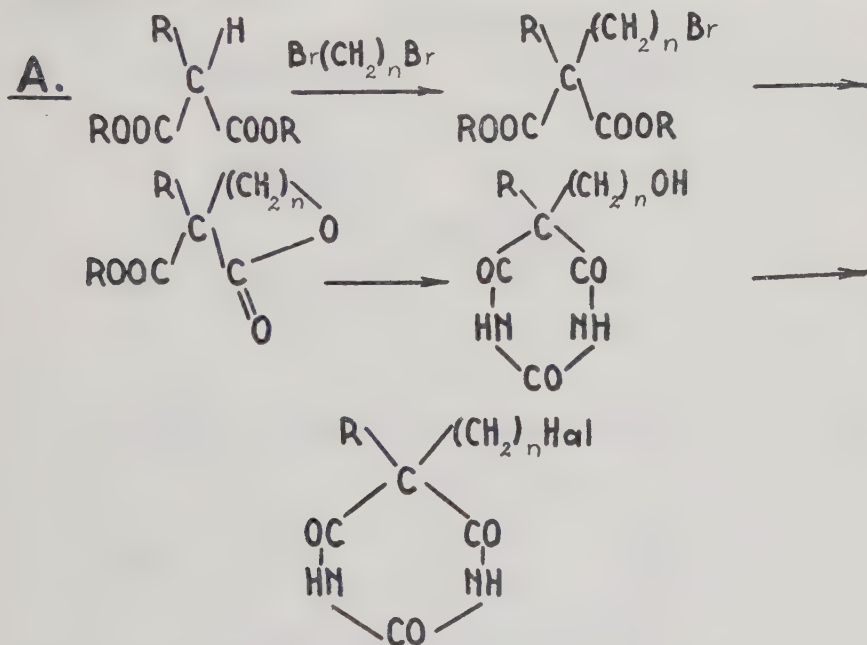
(7) R. Kuhn, F. Weygand, E. F. Möller, B. 76, 1044 (1943).

(8) O. H. Johnson, D. E. Green, R. Pauli, J. Biol. Chem. 153, 37 (1944); C. A. 38, 4002 (1944).

(9) R. Kuhn, F. Weygand, E. F. Möller, B. 76, 1044 (1943).

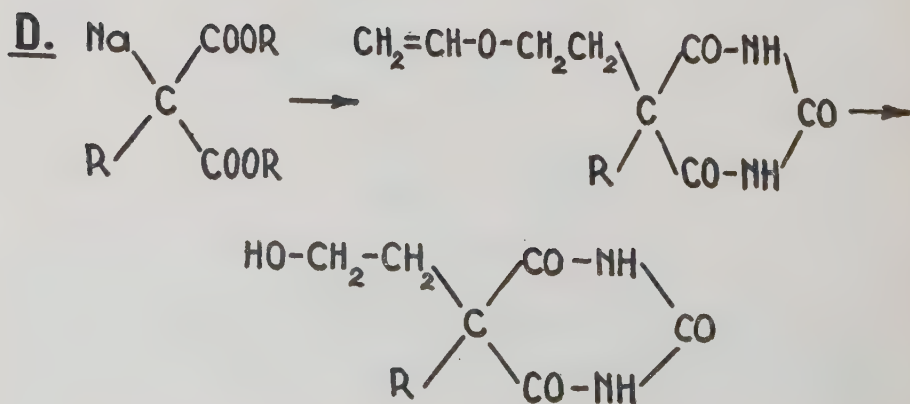
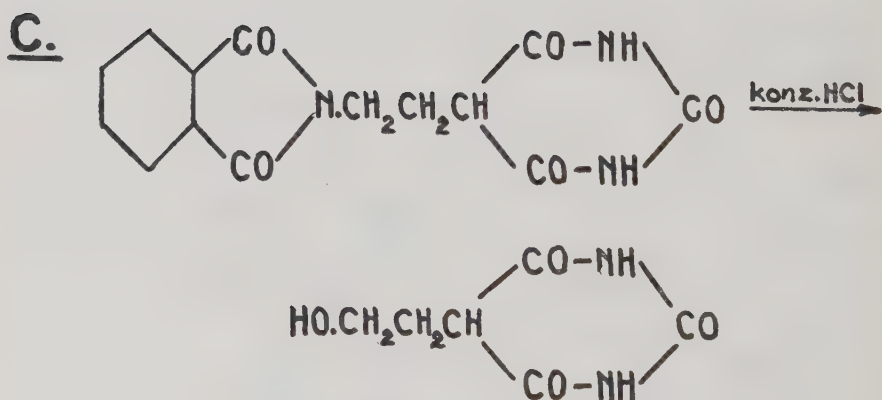
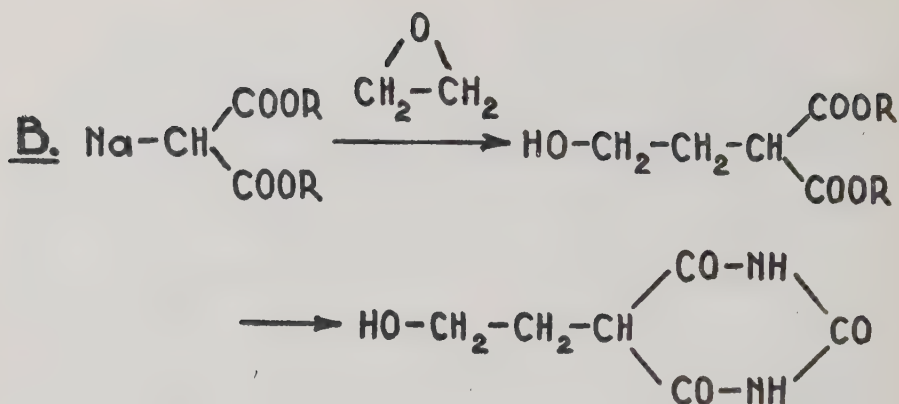


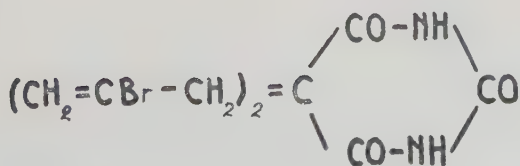
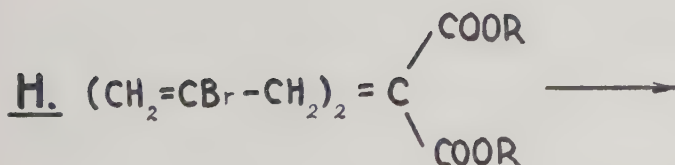
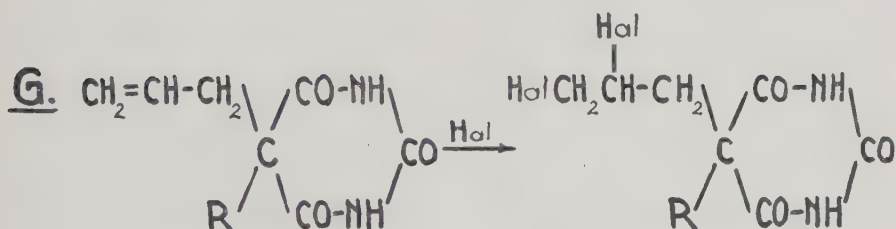
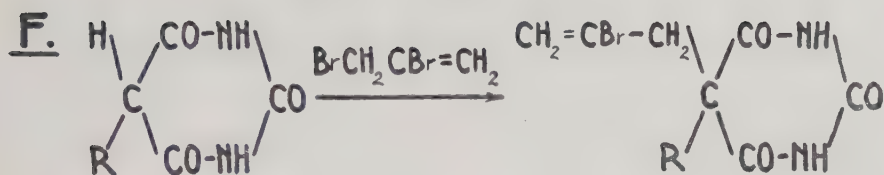
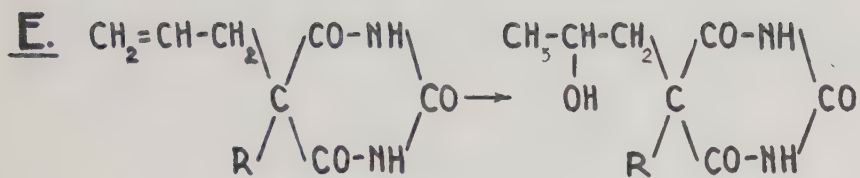
Für die Darstellung der Halogen- und Oxy-alkyl-barbitursäuren sind in der Literatur verschiedene Methoden beschrieben, die durch die folgenden Schemata skizziert seien.



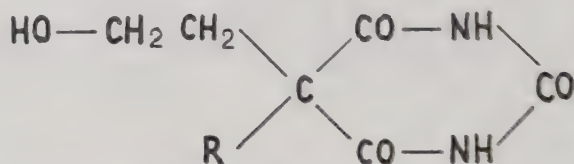
(10) S. Kirkwood und P. H. Phillips, J. Biol. Chem. 163, 251 (1956); C. A. 40, 4165 (1946).

(11) G. H. Hitchings, E. A. Falco, M. B. Sherwood, Science 102, 251 (1945); C. A. 39, 4910 (1945).





In den folgenden Tabellen sind die nach diesen Methoden dargestellten Barbitursäurederivate, die an den 5-ständigen Seitenketten Halogen- oder OH- substituiert sind, zusammengestellt.



R	Darst.- Methode	Wir- kung	Lit.	Methyl- Isoster.	Wir- kung	Lit.
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2-$	A		(12)	—		
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2-$	A		(12)	—		
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2-$	A		(12)	—		
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	A		(13)	—		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	A		(13) 14)	5-Propyl- 5-isoamyl	+	(16)
H	D		(15)	5-Propyl		(17)
CH_3-CH_2-	D	+	(15)	5-Aetyl- 5-propyl	— —	(18) (19)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	D	+	(15)	5,5-Di- propyl	—	(20)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	D	+	(15)	5-Butyl- 5-propyl		(21)

(12) G. S. Skinner und A. P. Stuart, Am. Soc. 63, 2993 (1941).

(13) G. S. Skinner, Am. Soc. 59, 322 (1927).

(14) E. F. Rosenberg, R. F. Kneeland und G. S. Skinner, Am. Soc. 58, 1838 (1936).

(15) L. H. Cretcher, J. A. Koch und W. H. Pittenger, Am. Soc. 47, 3083 (1925).

(16) H. A. Shonle und A. Moment, Am. Soc. 45, 243 (1923).

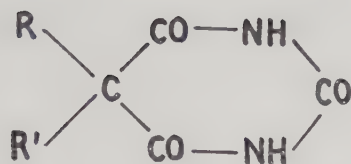
(17) E. Fischer und A. Dilthey, A. 335, 334 (1904).

(18) A. W. Dox und A. M. Hjort, J. Pharmacol. 32, 455 (1927); C. 1928, I, 1453.

(19) D. Broun, C. r. soc. biol. 99, 1792 (1928); C. 1929 I, 1369.

(20) Meyer und Gottlieb, Exper. Pharmacologie, Berlin-Wien 1935, S. 108; Heffter, Handb. Exper. Pharmacologie, I, Berlin 1923, S. 445; Beilstein 24, 463.

(21) Ch. Sommaire, Bl. (4) 33, 189 (1923).



R	R'	Meth.	Lit.	Wirk.	Methyl- Isoster.	Wirk.	Lit.
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ -CH ₂ Cl (Br,J)	A	(22)	+	—		
CH ₃ CH ₃ \ CH-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ -CH ₂ Cl (Br,J)	A	(22)	+	5-Propyl- 5-isoamyl	+	(24)
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂ -	CH ₂ -CH ₂ Br	A	(23)		—		
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₂ -	CH ₂ -CH ₂ Br	A	(23)		—		
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CH ₂ -	CH ₂ -CH ₂ Br	A	(23)		—		
CH ₃ CH ₃ > CH-	CH ₂ -CH-CH ₃ OH	E	(25)		—		
CH ₃ CH ₃ \ CH-CH ₂ -	CH ₂ -CH-CH ₃ OH	E	(25)		—		
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	HOCH ₂ CH- C ₂ H ₅ O	A	(26)	+	—		
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	BrCH ₂ CH- C ₂ H ₅ O (Cl)	A	(26)	+	—		

(22) G. S. Skinner, Am. Soc. 59, 322 (1937).

(23) G. S. Skinner und A. P. Stuart, Am. Soc. 63, 2993 (1941).

(24) H. A. Shonle und A. Moment, Am. Soc. 45, 243 (1923).

(25) J. W. Loubriel, Am. Soc. 56, 1968 (1934).

(26) D. Heyl und A. C. Cope, Am. Soc. 65, 669 (1943).

R	R'	Meth.	Lit.	Wirk.	Methyl- Isoster.	Wirk.	Lit.
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \backslash \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{CH---CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	A	(27)	+	5-Butyl- 5-isoamyl	+	(28)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \backslash \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{CH-} \end{array}$	$\text{CH}_2=\text{CCl-CH}_2\text{-}$	F	(29)	+30)	—		
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \backslash \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{CH-} \end{array}$	$\text{CH}_2=\text{CCl-CH}_2\text{-}$	F	(30)	+	—		
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(29)	+30)	—		
$\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CH-}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(29)	+30)	—		
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH-}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(30)	+	—		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(30)	+	—		
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-(CH}_2)_2\text{-}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(30)	+	—		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH-} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(30)	+	—		
$\text{C}_2\text{H}_5\text{-}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F	(29)	+30)	—		
$\text{CH}_3=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	$\text{CH}_2=\text{CBr-CH}_2\text{-}$	F, H	(29)	+	—		
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	$\text{CHBr}=\text{CBrCH}_2\text{-}$	F	(29)	+30)	—		
$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$	$\text{CH}_2\text{BrCHBrCH}_2\text{-}$	G	(31)	+	—		

(27) G. S. Skinner, Am. Soc. 59, 322 (1937).

(28) T. C. Butler und M. T. Bush, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 50, 232 (1942);
C. A. 36, 5252 (1942).

(29) Can. Pat. 253 554, Schweiz. P. 111 883, C. 1926 II, 1336.

(30) F. Boedecker und H. Ludwig, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 139, 357 (1929);
C. 1930 II, 3599.

(31) F. P. 727, 567, C. 1932 II, 1326.

Wir unternahmen es nun, einige Vertreter eines neuen Typus halogenierter Barbitursäuren herzustellen, welche das Halogen in β -Stellung an eine 5-ständige Propylgruppe gebunden enthalten, sich also vom entsprechenden sekundären Alkohol ableiten und mit diesem isoster sind.

Die als Ausgangsmaterial benötigten, oxy-substituierten 5-Alkyl-barbitursäuren erhielt man in guter Ausbeute nach der Methode von J. W. Loubriel (32) (Methode E, S. 15) durch Hydratisierung der entsprechenden 5-Allyl-barbitursäuren mit konzentrierter Schwefelsäure. Nach der Regel von Markownikoff ist hierbei anzunehmen, dass die Hydroxylgruppe in β -Stellung des Allylrestes eintritt. Ausser den von Loubriel beschriebenen Verbindungen, 5- β -Oxypropyl-5-isopropyl- (XIV) und 5- β -Oxypropyl-5-isobutyl-barbitursäure (XVIII) gewannen wir noch — ausgehend von 5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure (XXII) — die noch unbekannte 5- β -Oxypropyl-5-phenyl-barbitursäure (XXIII). Wir erhielten sie in Krystallen vom Schmelzpunkt 186-187°.

Die allylsubstituierten Barbitursäuren wurden nach den Angaben der Literatur (33) aus den entsprechenden Monoalkylbarbitursäuren durch Umsatz mit Allylbromid gewonnen; jedoch wurde im Gegensatz zu den Literaturangaben nicht in wässrigem, sondern in alkoholischem Milieu gearbeitet, wodurch das Verfahren vereinfacht und die Ausbeute etwas verbessert werden konnte.

5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure (34) wurde auf einem neuen Wege erhalten, nämlich aus Phenyl-allyl-malonester durch Kondensation mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat.

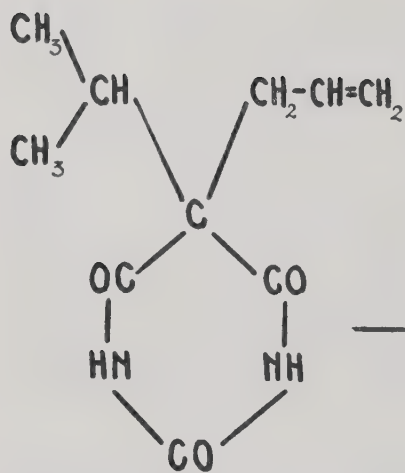
5-Isobutyl-5- β -oxypropyl-barbitursäure (XVIII) wurde noch durch das Acetylderivat (XXI a) vom Smp. 194-195° und das Benzoylderivat (XXI b) vom Smp. 197° charakterisiert.

Aus den erwähnten 5- β -Oxypropylbarbitursäuren wurden durch Lösen in konz. wässriger Halogenwasserstoffsäure und mehrtätiges Stehenlassen bei Zimmertemperatur die entsprechenden β -Halogenpropyl-barbitursäuren erhalten. Die Schmelzpunkte der auf diese Weise gewonnenen Verbindungen sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

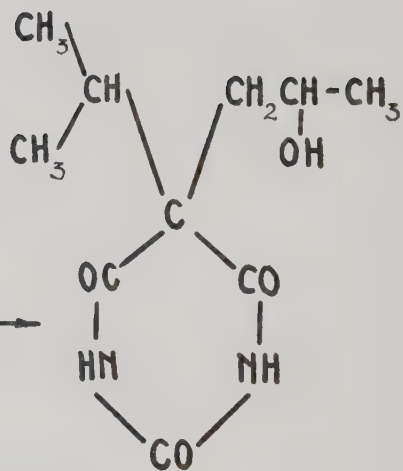
(32) Am. Soc. 56, 1968 (1934).

(33) E. Preiswerk, Helv. 6, 192, (1923); E. P. 228 195, C. 1925 II, 617; E. H. Volwiler, Am. Soc. 47, 2236 (1925).

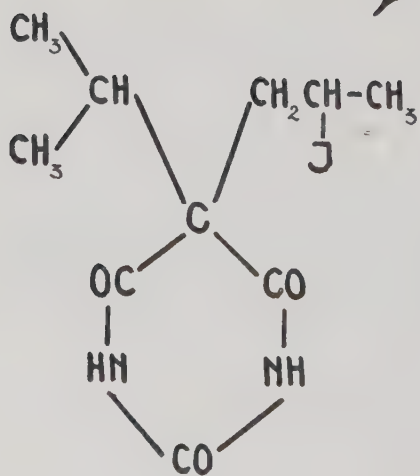
(34) Vgl. Schweiz. P. 151 516, C. 1932 II, 778.



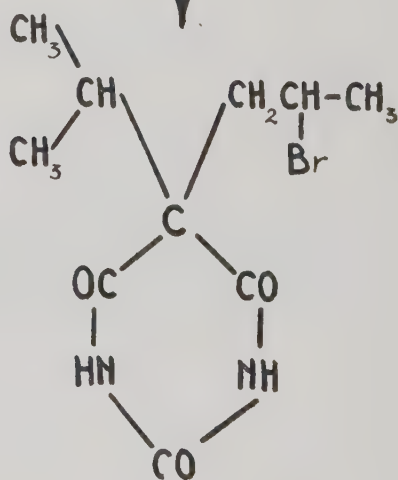
XIII



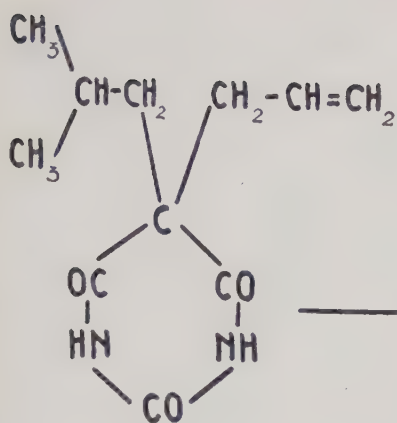
XIV



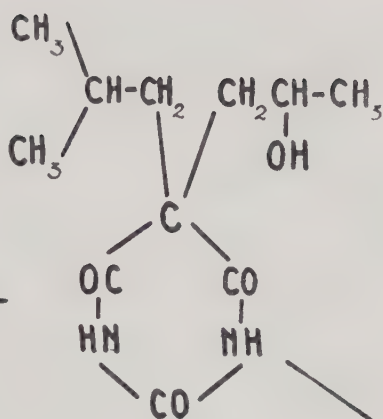
XVI



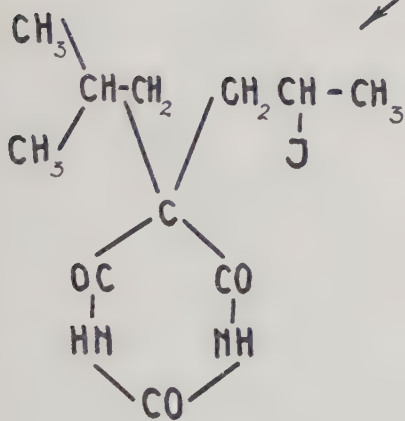
XV



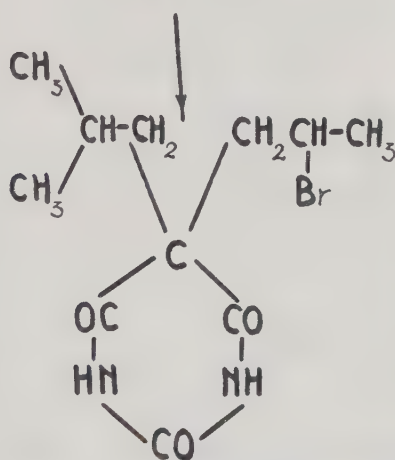
XVII



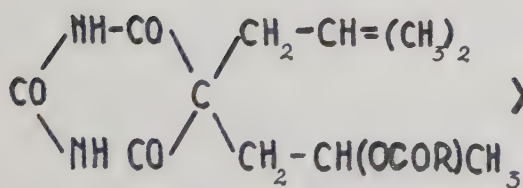
XVIII



XX



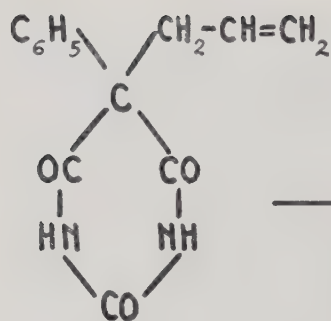
XIX



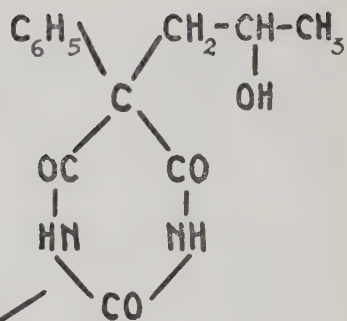
XXI

a R = CH_3

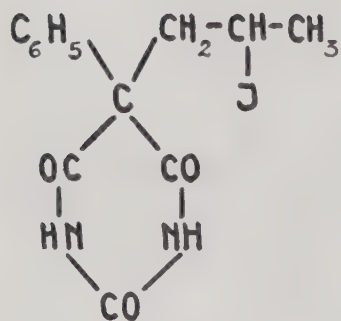
b R = C_6H_5



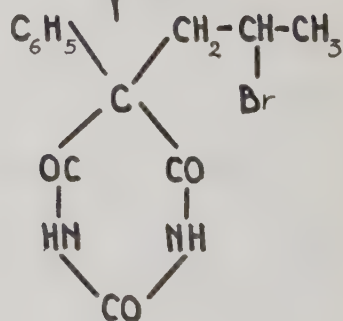
XXII



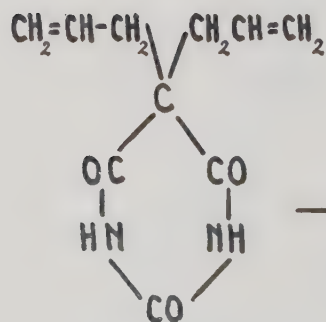
XXIII



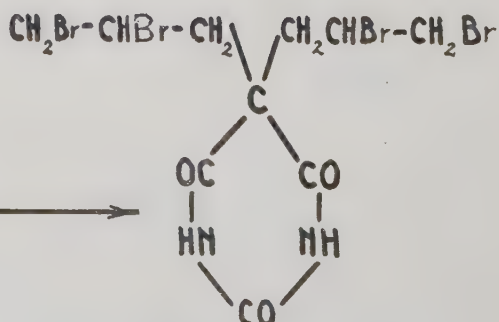
XXV



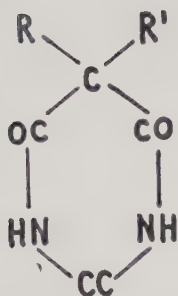
XXIV



XXVI



XXVII



R	R'	Smp.	Formel Nr.
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	163°	XV
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{J} \end{array}$	162°	XVI
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	174-175°	XIX
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{J} \end{array}$	181-182°	XX
C ₆ H ₅ -	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	213°	XXIV
C ₆ H ₅ -	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{J} \end{array}$	189°	XXV

Schliesslich wurde noch die S. 15 erwähnte Methode G benützt, um durch Bromierung von 5,5-Diallyl-barbitursäure (XXVI) die noch unbekannte 5,5-Di-β,γ-dibrompropyl-barbitursäure (XXVII) darzustellen. Sie zeigt den Schmelzpunkt 208-209°.

Als Nebenprodukt dieser Reaktion wurde die bereits bekannte 5-β,γ-Dibrompropyl-5-allyl-barbitursäure vom Smp. 158-160° erhalten.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung der beschriebenen halogenierten Barbitursäurederivate stehen noch aus.

Experimenteller Teil

Zur Kenntnis des 5-Amino-benzthiazols

2-Chlor-5-nitro-anilin (IV) (1)

10 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (III) wurden unter Erwärmen in wenig Alkohol gelöst und zur heissen, klaren Lösung eine Lösung von 28 g SnCl_2 in 28 ccm reiner konzentrierter Salzsäure in einer Portion zugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Reduktionslösung mit Natriumcarbonatlösung deutlich alkalisch gemacht und das 2-Chlor-5-nitro-anilin (IV) wurde mit Wasserdampf überdestilliert. Die gelben Krystalle beginnen erst nach ca. 10 Minuten zu destillieren. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhielt man 0,8 g 2-Chlor-5-nitro-anilin vom Schmelzpunkt 119° .

1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) (2)

1 g 2-Chlor-5-nitroanilin (IV) wurde mit 10 ccm 85-proz. Ameisensäure ein bis zwei Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Eingiessen in kaltes Wasser fiel die Formylverbindung aus. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhielt man 0,62 g 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) in farblosen Nadeln vom Smp. $179-180^\circ$.

3,21 mg Subst. gaben 0,397 ccm N_2 (20° , 721 mm)

$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ Ber. N 13,97 Gef. N 13,68%

2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol (VI) (3)

20 g 2,4-Dinitro-chlorbenzol (III) wurden in 40 ccm Alkohol gelöst und dann langsam eine Lösung von 66 g NaHS in Wasser (16% H_2S enthaltend) zugetropft. Man erwärmt einige Stunden unter Rühren auf dem Wasserbad am Rückfluss. Nach dem Erkalten gibt man 10 g Schwefelkohlenstoff zu

(1) Vgl. J. J. Blanksma, W. J. van den Broeck und D. Hoegen, R. 65, 329 (1946).

(2) D.R.P. 442 773, C. 1927 II, 743.

(3) F. P. 669 921, C. 1930 I, 1054.

und erwärmt stufenweise bis 60-70° und dann einige Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad, wobei ein Teil der Substanz verharzt. Die Flüssigkeit wurde durch Wasserdampfdestillation von CS₂ befreit, der Rückstand wurde filtriert und mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei das 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol ausfiel. Es wurde abgenutscht, mit essigsäurehaltigem Wasser gewaschen und getrocknet. Die so erhaltene Substanz wurde zur weiteren Reinigung mit $\frac{1}{2}$ -n.NH₃ erwärmt, wobei der grösste Teil in Lösung ging. Beim Versetzen der filtrierten Lösung mit verd. Essigsäure fiel das Benzthiazolderivat wieder aus. Nach Umkrystallisieren aus Anilin (frisch destilliert) erhielt man 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol (VI) in gelben Krystallen vom Smp. 223°.

2-Brom-5-nitro-anilin (XI) (4)

Technisches m-Nitranilin (X) wurde durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser gereinigt.

5,5 g so gereinigtes m-Nitranilin wurden unter Erwärmen in 30 ccm Eisessig gelöst. Dann wurde unter ständigem Rühren die berechnete Menge Brom (6,4 g) in einer Portion zugegeben. Die Mischung wurde nun mit Eis gekühlt und zwei Stunden sich selbst überlassen. Nach einiger Zeit beginnt die Ausscheidung des Hydrobromids des Amins. Die Mischung wurde nach einstündigem Stehen abgenutscht und abgepresst. Die so erhaltene Substanz wurde dann gut mit ammoniakhaltigem Wasser verrührt, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das 2-Brom-5-nitro-anilin (XI) wurde einmal aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 140° (Lit. (4) 139-140°).

Ausbeute 4 g.

1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol (XII)

3 g 2-Brom-5-nitroanilin (XI) wurden mit 30 ccm 85-proz. Ameisensäure 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung in kaltes Wasser gegossen. Die ausgefallene gelblichweisse Masse wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt 191°, Ausbeute 2,1 g.

3,020 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (26°, 740 mm)

C₇H₅O₅N₂Br Ber. N 11,43 Gef. N 11,11%

(4) H. L. Wheeler, Am. Chem. J. 17, 697 (1895).

5-Nitro-benzthiazol (VII)

a) Aus 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol

Einige mg des gereinigten 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazols (VI) wurden in Alkohol und Eisessig (1:1) gelöst und unter Eiskühlung einige Tropfen 30-proz. H_2O_2 zugegeben. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wurde die Lösung mit viel Wasser und Eis versetzt, wobei das 5-Nitro-benzthiazol (VII) ausfiel. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser lag der Schmelzpunkt bei 158-159°. Der Mischschmelzpunkt mit dem unten beschriebenen, nach Methode b) erhaltenen Präparat (Smp. 160-161°) lag bei 158°.

Ebenso erhält man 5-Nitrobenzthiazol (VII), wenn man 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol (VI) 15 Minuten mit Kaliumpermanganat und verdünnter Schwefelsäure auf 30-35° erwärmt. Smp. 159°.

b) Aus 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (5)

1 g 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) wurde unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 20 ccm Alkohol gelöst. Dann wurden 500 mg Na_2S zugegeben und 2-3 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Flüssigkeit färbt sich hierbei rot. Der grösste Teil des Alkohols wird sodann abdestilliert, der Rückstand filtriert und das Filtrat mit wenig verdünnter Salzsäure versetzt. Das gelbliche 5-Nitro-benzthiazol fällt hierbei aus. Es wird abfiltriert, getrocknet und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, wobei einmal zur Entfärbung Tierkohle und etwas Natriumsulfit zugesetzt wird. Reinausbeute 200 mg, Smp. 160-161°.

3,228 mg Subst. gaben 5,52 mg CO_2 und 0,63 mg H_2O

3,060 mg Subst. gaben 0,415 ccm N_2 (23°, 752 mm)

$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 46,66 H 2,24 N 15,55%

Gef. C 46,66 H 2,18 N 15,47%

c) Aus 1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol

5 g 1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol (XII) wurden in 100 ccm Alkohol gelöst. Es wurden 2,5 g Na_2S zugegeben und einige Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Der grössere Teil des Alkohols wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, filtriert und das 5-Nitrobenzthiazol aus dem Filtrat mit verdünnter Salzsäure ausgefällt. Es wurde abgesaugt, gewaschen und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 2,1 g, Smp. 159-160°.

(5) Vergl. D.R.P. 442 773, C. 1927 II, 743.

5-Amino-benzthiazol (II)

1 g 5-Nitro-benzthiazol (VII) wurde mit einer Lösung von überschüssigem SnCl_2 in konzentrierter Salzsäure versetzt, etwas Zinn zugegeben und nach halbstündigem Stehen $\frac{1}{2}$ Stunde im siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich weisse Krystalle des Zinndoppelsalzes des 5-Amino-benzthiazols (II) ab. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol zeigt es einen Zersetzungspunkt bei ca. 210° .

8,83 mg Subst. verbrauchten 2,34 ccm n/50 J_2 ($f = 0,3206$)

4,325 mg Subst. gaben $0,265 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (19° , 738 mm)

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{SnCl}_2$ Ber. S 8,52 N 7,45%

Gef. S 8,49 N 6,95%

5 g Zinndoppelsalz wurden in 50 ccm warmen Wasser gelöst und die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die erhaltene Suspension wurde dann abgesaugt und einigemal mit heissem Wasser gewaschen.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockne gedampft und aus wenig Wasser unter Zusatz von verdünnter Salzsäure umkrystallisiert. Das so erhaltene Hydrochlorid des 5-Aminobenzthiazols zersetzt sich ab 210° Ausbeute 1,8 g.

0,810 mg Subst. gaben $0,109 \text{ ccm N}_2$ (22° , 744 mm)

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ Ber. N 15,01 Gef. N 15,24%

3 g 5-Amino-benzthiazol-hydrochlorid wurden mit 2 g geschmolzenem Kaliumacetat und 12 g Essigsäureanhydrid 45 Minuten auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Dann wurde einen Tag stehengelassen.

Nun wurde im Vakuum bei $60-70^\circ$ zur Trockne gedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert, die Lösung wieder eingedampft und der Rückstand wiederum mit absolutem Alkohol aufgenommen. Dann wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Das so erhaltene 5-Acetyl-amino-benzthiazol (IX) schmilzt bei $188-189^\circ$.

4,210 mg Subst. gaben 8,68 mg CO_2 und 1,61 mg H_2O

2,901 mg Subst. gaben $0,370 \text{ ccm N}_2$ (27° , 742 mm)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_2\text{S}$ Ber. C 56,23 H 4,19 N 14,57%

Gef. C 56,13 H 4,28 N 14,10%

Über einige halogenierte Barbitursäurederivate

5-Isopropyl-5-allyl-barbitursäure (XIII) (6)

8,5 g 5-Isopropyl-barbitursäure vom Smp. 215° (7) werden in einer Natriumäthylatlösung, bereitet aus 1,15 g Natrium und 40 ccm absolutem Alkohol, gelöst. Nach Zugabe von 6,5 g Allylbromid wird 10 Stunden bei 50° gerührt. Das Gemisch wird nun vorsichtig bis zur Bläuung von Kongopapier mit verdünnter Salzsäure versetzt. Dann wird der Alkohol im Vakuum bei 50° unter Verwendung einer Fraktionierkolonne abgedampft. Der Rückstand wird mit 350 ccm warmen Wasser vermischt und etwas verdünnte Salzsäure zugegeben. Nach halbstündigem Stehen wird der entstandene Niederschlag abgenutscht und dann einigemal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die so in einer Ausbeute von 9,1 g = 86% der Theorie erhaltene 5-Isopropyl-5-allyl-barbitursäure (XIII) zeigt den Smp. 137°.

5-Isopropyl-5- β -oxypropyl-barbitursäure (XIV) (8)

Zu 5 g 5-Allyl-5-isopropyl-barbitursäure (XIII) wurden unter Eiskühlung und Rühren mit dem Glasstab vorsichtig 15 ccm konzentrierte Schwefelsäure zugegeben, bis zur vollständigen Lösung weitergerührt und dann 12 Stunden stehen gelassen.

Die Lösung wurde dann unter konstantem Rühren und Aussenkühlung mit Eis zu 60 g Eis getropft. Die ausgefallene Barbitursäure wurde nach einer Stunde abgenutscht und mit kaltem Wasser neutral gewaschen.

Nach Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser erhielt man 5,2 g (96% der Theorie) 5-Isopropyl-5- β -oxypropyl-barbitursäure (XIV) vom Smp. 223-224°.

(6) Vgl. E. Preiswerk, *Helv.* 6, 192 (1923); E. P. 228 195, C. 1925 II, 617.

(7) E. Fischer und A. Dilthey, A. 335, 334 (1904).

(8) J. W. Loubriel, *Am. Soc.* 56, 1968 (1934).

5-Isopropyl-5-β-brompropyl-barbitursäure (XV)

2 g 5-Isopropyl-5-β-oxypropyl-barbitursäure (XIV) wurden gut getrocknet, in 20 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und 2 Tage stehen gelassen, wobei ein Teil des Bromids auskristallisierte.

Dann wurde mit Wasser verdünnt, um den Rest des Bromids auszufällen. Die so erhaltene 5-Isopropyl-5-β-brompropyl-barbitursäure (XV) wird gut mit kaltem Wasser gewaschen und dann einigemal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 1,8 g, Schmelzpunkt 163°.

3,793 mg Subst. gaben 5,722 mg CO₂ und 1,824 mg H₂O

C₁₀H₁₅O₃N₂Br Ber. C 41,23 H 5,16%

Gef. C 41,17 H 5,38%

5-Isopropyl-5-β-jodpropyl-barbitursäure (XVI)

0,8 g gut getrocknete und fein pulverisierte 5-Isopropyl-5-β-oxypropyl-barbitursäure (XIV) wurden in einer dunklen Flasche in 13 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (70-proz.) bei Zimmertemperatur gelöst. Die Lösung wurde dann 6 Tage unter Lichtabschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit viel Wasser versetzt, wobei die 5-Isopropyl-5-β-jodpropyl-barbitursäure (XVI) ausfiel.

Das Produkt wurde mit Wasser gut ausgewaschen, getrocknet und einigemal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 0,6 g, Smp. 162°.

3,670 mg Subst. gaben 0,274 ccm N₂ (24°, 744 mm)

C₁₀H₁₅O₃N₂J Ber. N 8,28 Gef. N 8,40%

5-Isobutyl-5-allyl-barbitursäure (XVII) (9)

5 g 5-Isobutyl-barbitursäure vom Smp. 234° (9) werden in einer Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,15 g Natrium und 45 ccm Alkohol, gelöst und nach Zugabe von 6 g Allylbromid 48 Stunden bei 40-50° gerührt. Das Gemisch wurde dann vorsichtig mit verdünnter Salzsäure mineral-sauer gemacht und der Alkohol im Vakuum bei 40-50° unter Verwendung einer Fraktionierkolonne abgedampft. Der Rückstand wird mit warmen Wasser versetzt, ½ Stunde stehen gelassen und filtriert. Die so erhaltene 5-Isobutyl-5-allyl-barbitursäure (XVII) wird mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkristallisiert.

Man erhält so 5,2 g vom Smp. 138,5° (10).

(9) E. H. Volwiler, Am. Soc. 47, 2236 (1925) gibt 235-236° an.

(10) E. H. Volwiler, loc. cit., gibt 137-138,5° an.

5-Isobutyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XVIII) (11)

Zu 5 g 5-Allyl-5-isobutyl-barbitursäure (XVII) wurden unter Eiskühlung und gutem Rühren 20 ccm konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Dann wurde 12 Stunden stehen gelassen.

Die Lösung wurde dann unter Rühren und Aussenkühlung mit Eis zu 60 g Eis getropft. Nach einer Stunde wurde die ausgefallene 5-Isobutyl-5-β-oxypropyl-barbitursäure (XVIII) abgenutscht, mit kaltem Wasser neutral gewaschen und mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert.

Ausbeute 5,36 g = 98% der Theorie, Smp. 219-220°.

5-Isobutyl-5-β-acetoxy-n.propyl-barbitursäure (XXI a)

2 g gut getrocknete 5-Isobutyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XVIII) wurden mit 10 ccm Acetylchlorid versetzt und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden 5 g geschmolzenes Kaliumacetat zugegeben, gut gerührt und mit viel Wasser versetzt. Das Produkt wurde abgenutscht, einigemal aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert und gut getrocknet.

Ausbeute 1,6 g, Smp. 194-195°.

3,100 mg Subst. gaben 0,291 ccm N₂ (29°, 743 mm)

C₁₁H₂₀O₅N₂ Ber. N 10,76 Gef. N 10,37%

5-Isobutyl-5-β-benzoyloxy-n.propyl-barbitursäure (XXI b)

2,1 g 5-Isobutyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XVIII) wurden in 5 ccm Pyridin gelöst und 1,6 ccm Benzoylchlorid zugegeben. Diese Lösung wurde auf dem Wasserbad 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann in kaltes Wasser gegossen. Hierbei schied sich ein Oel aus, das nach einstündigem Stehen bei 0° zu einer festen Masse erstarrte. Diese wurde zerrieben, abgenutscht, zur Entfernung von Pyridin gründlich mit verdünnter Salzsäure gewaschen und aus wenig Alkohol umkrystallisiert.

Ausbeute 1,76 g, Smp. 197°.

4,134 mg Subst. gaben 0,295 ccm N₂ (27°, 744 mm)

C₁₈H₂₂O₅N₂ Ber. N 8,09 Gef. N 7,95%

5-Isobutyl-5-β-brom-n.propyl-barbitursäure (XIX)

2 g 5-Isobutyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XVIII) wurden gut getrocknet, unter Rühren in 20 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und

(11) J. W. Loubriel, Am. Soc. 56, 1968 (1934).

2 Tage stehen gelassen, wobei ein Teil des Bromderivats auskrystallisierte. Dann wurde mit Wasser versetzt, um den Rest des Produkts auszufällen.

Die so erhaltene 5-Isobutyl-5- β -brom-n.propyl-barbitursäure (XIX) wurde aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert.

Ausbeute 2 g, Smp. 174-175°.

4,740 mg Subst. gaben 7,505 mg CO₂ und 2,290 mg H₂O

1,433 mg Subst. gaben 0,114 ccm N₂ (22°, 742 mm)

C₁₁H₁₇O₃N₂Br Ber. C 43,28 H 5,57 N 9,18%

Gef. C 43,21 H 5,41 N 8,99%

5-Isobutyl-5- β -jod-n.propyl-barbitursäure (XX)

1,2 g gut getrocknete 5-Isobutyl-5- β -oxy-n.propyl-barbitursäure (XVIII) wurden fein pulverisiert und in einer dunklen Flasche zu 18 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (70-proz.) gegeben. Dann wurde gut gerührt und anschliessend 8 Tage bei Zimmertemperatur unter Lichtabschluss stehen gelassen. Sodann wurde mit viel Wasser versetzt, wobei die 5-Isobutyl-5- β -jod-n.propyl-barbitursäure (XX) ausfiel. Das Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gut ausgewaschen und einigemal aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert.

Ausbeute 0,9 g, Smp. 181-182°.

4,051 mg Subst. gaben 0,291 ccm N₂ (28°, 742 mm)

C₁₁H₁₇O₃N₂J Ber. N 7,96 Gef. N 7,95%

5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure (XXII) (12)

12 g Phenyl-allyl-malonester, dargestellt nach der Vorschrift von Wislicenus (13) aus Phenyl-malonester und Allylbromid, und 4,2 g Harnstoff wurden in 70 ccm absolutem Alkohol gelöst und am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dazu wurde in einer Portion eine Lösung von 1,2 g Natrium in 35 ccm absolutem Alkohol gegeben. Es wird nun 3 Stunden auf dem Wasserbad und sodann 3 Stunden auf 105° erhitzt.

Das Gemisch wird bis zur Bläuung von Kongopapier vorsichtig mit verdünnter Salzsäure versetzt. Dann wird der Alkohol auf dem Wasserbad abgedampft. Der Rückstand wird alsdann mit 50 ccm Wasser erwärmt, etwas Salzsäure zugegeben, eine Stunde unter Eiskühlung stehen gelassen, filtriert und einigemal aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Man erhielt so 7,5 g 5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure (XXII) vom Smp. 154°.

(12) Vergl. Schweiz. P. 151 516, C. 1932 II, 778 ; Smp. 154-5°.

(13) W. Wislicenus, B. 29, 2599 (1896).

5-Phenyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XXIII)

2,5 g 5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure (XXII) wurden unter Eiskühlung mit 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach 14-stündigem Stehen wurde die Lösung unter Rühren und Aussenkühlung mit Eis auf 30 g Eis getropft.

Nach 1 Stunde wurde die ausgefallene 5-Phenyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XXIII) abgenutscht, mit kaltem Wasser neutral gewaschen und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Man erhielt so 2,6 g vom Smp. 186-187°.

3,800 mg Subst. gaben 8,317 mg CO₂ und 1,880 mg H₂O

2,951 mg Subst. gaben 0,280 ccm N₂ (26°, 732 mm)

C₁₃H₁₁O₄N₂ Ber. C 59,51 H 5,37 N 10,67%

Gef. C 59,73 H 5,41 N 10,43%

5-Phenyl-5-β-brom-n.propyl-barbitursäure (XXIV)

4 g gut getrocknete 5-Phenyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XXIII) wurden unter Rühren und Erwärmen auf 30-35° in 45 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst.

Nach dreitägigem Stehen wurde die 5-Phenyl-5-β-brom-n.propyl-barbitursture (XXIV) durch Zusatz von Wasser ausgefällt, filtriert, mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 3,5 g, Smp. 213°.

4,210 mg Subst. gaben 7,414 mg CO₂ und 1,555 mg H₂O

C₁₃H₁₃O₃N₂Br Ber. C 48,00 H 4,00%

Gef. C 48,06 H 4,13%

5-Phenyl-5-β-jod-n.propyl-barbitursäure (XXV)

1 g gut getrocknete 5-Phenyl-5-β-oxy-n.propyl-barbitursäure (XXIII) wurde fein pulverisiert und unter Rühren zu 18 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (70-proz.) gegeben. Anschliessend wurde 8 Tage unter Lichtabschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Sodann wurde mit viel Wasser versetzt, wobei die 5-Phenyl-5-β-jod-n.propyl-barbitursäure (XXV) ausfiel. Das Produkt wurde abgenutscht, mit viel Wasser gut ausgewaschen und einigemal aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert.

Ausbeute 0,8 g, Smp. 189°.

4,580 mg Subst. gaben 0,311 ccm N₂ (27°, 741 mm)

C₁₃H₁₃O₃N₂J Ber. N 7,53 Gef. N 7,53%

5,5-Di-(β,γ -dibrompropyl)-barbitursäure (XXVII)

4,2 g 5,5-Diallyl-barbitursäure (XXVI) vom Smp. 173° (14) wurden in 40 g Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit der berechneten Menge Brom (6,2 g) versetzt. Dann wurde die Lösung eine Stunde am Sonnenlicht stehen gelassen. Sie entfärbte sich hierbei und es fiel ein gelbliches Produkt aus, das abgenutscht und mit Wasser gewaschen wurde. Das Produkt wurde mit viel Aether extrahiert, das Ungelöste abgenutscht und einigemal aus verdünntem Aceton umkrystallisiert. Man erhielt so Krystalle vom Smp. $208-209^{\circ}$. Ausbeute 2,1 g. Wie die Analyse zeigte, handelt es sich um 5,5-Di-(β,γ -dibrompropyl)-barbitursäure (XXVII).

6,402 mg Subst. gaben 0,320 ccm N_2 (24° , 746 mm)

$C_{10}H_{12}O_3N_2Br_4$ Ber. N 5,30 Gef. N 5,64%

Die Aetherlösung wurde eingedampft und der Rückstand wiederholt aus Aether-Petroläther und dann aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die so als Nebenprodukt der Bromierung erhaltene 5- β,γ -Dibrompropyl-5-allyl-barbitursäure schmolz bei $158-160^{\circ}$ (Lit. (15) $158-160^{\circ}$).

(14) T. B. Johnson und A. J. Hill, Am. Chem. J. 46, 537 (1911); C. 1912 I, 665.

(15) F. P. 727 567, C. 1932 II, 1326.

Die Mikroanalysen verdanken wir
dem mikroanalytischen Laborato-
rium der CIBA-Aktiengesellschaft
(Dr. H. Gysel) und dem mikro-
analytischen Laboratorium der
Chemischen Anstalt.

Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die auf verschiedenen Wegen durchgeführte Synthese von 5-Amino-benzthiazol beschrieben. Das hierzu benötigte 5-Nitro-benzthiazol wurde aus 2-Chlor- oder besser 2-Brom-5-nitro-1-formylamino-benzol durch Umsatz mit Natriumsulfid oder durch oxydative Entfernung der Mercaptogruppe des 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazols gewonnen. Das Hydrochlorid bzw. das Acetylderivat des 5-Amino-benzthiazols wurde durch Reduktion der Nitroverbindung mit SnCl_2 in konz. Salzsäure dargestellt.

Analog zu verschiedenen Derivaten des isomeren 6-Aminobenzthiazols zeigte auch 5-Aminobenzthiazol-hydrochlorid in vitro eine erhebliche tuberkulostatische Wirkung, die durch Serum stark verringert wird.

Um die gegenseitige Ersetzbarkeit von isosteren Gruppen in biologisch wirksamen Verbindungen experimentell überprüfen zu können, wurden im zweiten Teil der Arbeit — in Analogie zu den hypnotisch wirksamen 5,5-Dialkylsubstituierten Barbitursäuren — Barbitursäurederivate hergestellt, deren 5-ständige Alkylgruppe eine Hydroxylgruppe oder ein Halogenatom trägt. Es wurde hierbei hauptsächlich die Methode von Loubriel verwendet, die ausgehend von 5-Allyl-5-alkyl-barbitursäuren durch Hydratisierung mit konz. Schwefelsäure zu den Oxyderivaten führt, die dann mit Halogenwasserstoffsäure in die Halogenverbindungen übergeführt werden können.

Im Verlauf der Arbeit wurden folgende Verbindungen neu synthetisiert :

- 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol
- 1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol
- 5-Nitro-benzthiazol (auf drei Wegen)
- 5-Aminobenzthiazol-zinndoppelsalz
- 5-Aminobenzthiazol-hydrochlorid
- 5-Acetylamino-benzthiazol
- 5-Isopropyl-5- β -brompropyl-barbitursäure
- 5-Isopropyl-5- β -jodpropylbarbitursäure
- 5-Isobutyl-5- β -acetoxypentyl-barbitursäure
- 5-Isobutyl-5- β -benzoyloxypropyl-barbitursäure
- 5-Isobutyl-5- β -brompropyl-barbitursäure
- 5-Isobutyl-5- β -jodpropyl-barbitursäure
- 5-Phenyl-5- β -oxypropyl-barbitursäure
- 5-Phenyl-5- β -brompropyl-barbitursäure
- 5-Phenyl-5- β -jodpropyl-barbitursäure
- 5,5-Di- β , γ -dibrompropyl-barbitursäure

Auf neuem Wege wurden folgende Verbindungen erhalten :

- 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol
- 5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure

Curriculum vitæ

Als Sohn des Josef Spieler und der Amalia geb. Eisenberg wurde ich, Izrael Samuel Spieler, am 11. Juni 1914 in Krakau (Polen) als Bürger von Krakau geboren.

Nach Besuch der Primarschule und des Humanistischen Gymnasiums in Krakau erhielt ich das staatliche Reifezeugnis im Februar 1934.

Im Herbst 1934 immatrikulierte ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Jagellonski-Universität in Krakau und begann meine Studien in Chemie.

Bis zum Jahre 1939 absolvierte ich alle vorgeschriebenen Praktika und Vorlesungen. Während des Studiums legte ich die folgenden staatlichen Prüfungen zur Erlangung des Magister-Grads ab : Mathematik für Naturwissenschaftler, Experimentalphysik, Krystallographie und Mineralogie, Philosophie.

Als Opfer des Krieges konnte ich meine Studien in Krakau nicht beenden. Als Flüchtling gelangte ich im Juni 1944 nach Palästina.

Im Wintersemester 1947 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und begann die vorliegende Arbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer.

Während meiner Basler Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten :

H. Erlenmeyer, R. Bucher, M. Geiger-Huber, K. Leupin, K. Meyer, T. Reichstein, J. Tomcsik, W. Vischer, R. Viollier.

Allen diesen Herren möchte ich für ihre Bemühungen bestens danken. Vor allem danke ich Herrn Prof. Erlenmeyer für sein grosses Interesse, seine wertvollen Ratschläge und sein stetes Wohlwollen.

